ITEM 201 : TRANSPLANTATION RÉNALE

Fiche réalisée en priorisant les informations de la fiche LiSA > néphrologie > urologie

Transplantation rénale = **hétérotopique** (implantation dans un autre site ; *vs orthotopique pour le cœur, poumon, foie…*) : **organe le plus transplanté.**

- En augmentation : **8000 transplantés/an**, pour 24 000 inscrits, dont seulement **15 % à partir de donneur vivant** (45 % aux USA), gain de 27 % par rapport à il y a 10 ans.
- **Pénurie** d'organes : 1 patient sur 4 pourra espérer être transplanté dans l'année, 350 personnes décèdent dans l'attente d'une greffe.
- Résultat : améliore et prolonge la **durée de vie**, avec **92 %** de survie du greffon à 1 an, **60 %** à 10 ans et 75 % des patients survivent à 10 ans.

ASPECT MÉDICO-LÉGAL

Principes = **loi de bioéthique** :
- **Consentement présumé** (inviolabilité du corps humain).
- **Anonymat du don.**
- **Gratuité du don** (non-patrimonialité du corps humain).

Agence de Biomédecine
- Gère la liste nationale des malades en attente de greffe.
- Coordonne le prélèvement d'organes, la répartition et l'attribution des organes prélevés.
- Évalue l'activité médicale des équipes de transplantation.
- Gère le registre national des refus de prélèvement (RNR).
- Promotion de la recherche en transplantation et du don d'organe.
- S'occupe aussi des embryons congelés et des cellules souches embryonnaires.

Sur donneur décédé

- **Consentement présumé** (**loi Caillavet** de **1976 et bioéthique 1994**) : le prélèvement d'organes peut être envisagé dès lors que la personne n'a pas fait connaître de son vivant son refus de prélèvement (inscrit sur registre officiel) ; mais le témoignage des proches doit être recueilli.
- **Consentement de la famille** :
  . **Depuis 01/2017** : Tout mort encéphalique est **donneur par défaut** (après consultation du **RNR**).
  . **La famille peut témoigner de son refus de son vivant en signant un document officiel de refus.**
  → Taux de refus en France = **32 %.**
- Temps **d'ischémie chaude** (absence de vascularisation avant rinçage et refroidissement en solution de préservation) et **d'ischémie froide** (temps après refroidissement, jusqu'à reperfusion par le sang du receveur).

État de mort encéphalique = source la plus **importante** d'organe
= Destruction définitive et irréversible de l'encéphale : **< 1 %** des décès.
- Epidémio : âge des donneurs en ME en ↗ avec cause cérébrovasculaire en ↗ et traumatique en ↘.
- Clinique : **. Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée.**
  . Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral.
  . Abolition de la ventilation spontanée avec **épreuve d'hypercapnie.**
- Paraclinique : . **2 EEG nuls et aréactifs** pendant 30 minutes à **4 h** d'intervalle.
  . Angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique

Donneur décédé après arrêt cardiaque (DDAC)
= Seuls les reins et le foie peuvent être prélevés (depuis 2005), on distingue :
- Les patients décédés d'un **ACR extrahospitalier** dit « **non contrôlé** » : Maastricht 2.
- Les patients présentant un **ACR en réanimation** à la suite d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives (2014) : Maastricht 3.
- Preuve du décès obtenue par **ECG d'une durée de 5 min** sans complexes QRS ou avec des complexes agoniques < 5 par mn, un **procès-verbal** de décès est établi, permettant l'interrogation immédiate du **registre national de refus** (RNR) obligatoire avant de débuter toute procédure de prélèvement d'organes.
- En augmentation depuis 2017.

Sur donneur vivant

= Personne majeure, au receveur (famille élargie), conjoint ou toute personne apportant la preuve d'une vie commune depuis ≥ 2 ans d'un lien affectif étroit et stable depuis ≥ 2 ans.
- **Comité donneurs vivants** : autorise le prélèvement, s'assure de la liberté de décision du donneur.
- **Président du Tribunal de Grande Instance** : vérifie le consentement libre et éclairé.
- **Dons croisés d'organes** (limité à 2 couples donneurs-receveurs) en cas d'incompatibilité ABO/HLA.
- Suivi annuel et protection sociale des donneurs vivants.

Règles d'attribution

= Respecte le principe d'utilité/efficacité et de justice/Équité/Faisabilité/Priorité.
Principes varient en fonction des organes.
Choix du patient receveur, inscrit sur liste nationale d'attente gérée par l'Agence de biomédecine.
- Selon la **compatibilité sanguine ABO + HLA (**mais le **Rhésus n'est pas pris en compte**).

Priorité nationale
- **Super-urgence** : pronostic vital menacé à court terme (jamais en transplantation rénale).
- Difficulté de transplantation : patient **hyperimmunisé** ou avec difficulté d'accès à la greffe.

TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

= Rejet d'un organe allogénique inéluctable en l'absence de traitement immunosuppresseur.
- Objectifs : prévention du **rejet aigu** à la phase initiale (traitement d'**induction**) et au **long cours** (ttt d'**entretien**).
- Cible principalement l'**activation** (signal 1 et 2) et la **prolifération lymphocytaire T** (signal 3).
- Ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur.
- Adapté au **dosage plasmatique** : donc monitoring pharmacologique.
- **Risque d'interaction médicamenteuse**, en particulier avec les inhibiteurs/inducteurs du **cytochrome** P450 3A4.

Cf. tableau en fin de fiche : **principales molécules** avec leur mécanisme d'action.

Traitement d'induction
= Instauration d'une immunosuppression forte lors des 1ers jours de transplantation.
- **Ac polyclonaux déplétant** si patient à haut risque immunologique.
- **Ac monoclonal non déplétant** = **basiliximab** si patient à faible risque immunologique.

Traitement
= Prévention au long terme du rejet aigu, avec la plus faible iatrogénie possible.

<table>
<tr><td rowspan="5">GREFFE RÉNALE</td><td>d'entretien</td><td colspan="2">- Référence : anticalcineurine (tacrolimus ++) + antiprolifératif (mycophénolate ++) + corticoïdes.
- Schéma alternatif :
. Protocole sans corticoids.
. Remplacement des anticalcineurine (néphrotoxiques) par des inhibiteurs de m-TOR (sirolimus, évérolimus) ou bétalacept.</td></tr>
<tr><td>Bilan pré-greffe</td><td>Obligatoire</td><td>- Groupage sanguin, RAI.
- Typage HLA de classe I (HLA A et B) et de classe II (DR et DQ).
- Recherche d'Ac anti-HLA (tous les 3 mois pendant l'attente de greffe).</td></tr>
<tr><td>Attente</td><td colspan="2">= Concerne uniquement les receveurs en attente de rein d'un donneur décédé, selon un score d'attribution calculé par l'Agence de biomédecine.
- Variable selon :
• Groupe sanguin : attribution plus rapide pour un patient A que pour un patient B ou O.
• Appariement HLA entre donneur et receveur.
• Présence ou non d'Ac anti-HLA et degré d'immunisation.
• Ancienneté d'inscription sur liste nationale d'attente.
• Durée de dialyse.
- Suivi 1 fois/an pendant l'attente : examen clinique complet, bilan biologique, dépistage de cancer</td></tr>
<tr><td>Cas du donneur vivant</td><td colspan="2">= Nombre insuffisant (15 % en 2018), en augmentation.
- Meilleurs résultats à long terme (donneur idéal, absence d'ischémie froide…) :
- Protection des futurs donneurs assurée par comité de donneur vivant et Tribunal judiciaire (anciennement tribunal de grande instance).
- Avantages :
- Lutte contre la pénurie de greffon, réduit l'attente du receveur.
- Possibilité de greffe ABO incompatible, désensibilisation du receveur portant un Ac anti-HLA dirigé contre un Ag HLA du donneur.
- Meilleure survie du greffon 76 % de survie du greffon à 10 ans (VS 60 % des greffons décédé).
- Permet une transplantation préemptive avant la dialyse.</td></tr>
<tr><td>Test cross-match</td><td colspan="2">= Systématique juste avant la transplantation : identification d'Ac cytotoxiques dans le sérum du receveur, dirigés contre les Ag du donneur.
- Méthode : incubation des lymphocytes du donneur (prélèvement de ganglion) en présence de complément, avec le sérum du receveur.
- En cas de lyse cellulaire = cross-match positif : contre-indique la transplantation rénale.
- Acteurs de la réaction allo immune :
• Chez le donneur : le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) (cellules du greffon).
• Chez le receveur :
○ Les lymphocytes T (rôle dans le rejet cellulaire : ciblent l'épithélium tubulaire).
○ Les lymphocytes B (rôle dans le rejet humoral : ciblent l'endothélium capillaire per tubulaire et glomérulaire).</td></tr>
<tr><td>COMPLICATIONS</td><td>Immunologiques</td><td colspan="2">- Rejet hyperaigu humoral :
. Lié aux Ac anti-HLA préformés avant la greffe (précédente transplantation transfusions, grossesses), dirigés contre l'endothélium vasculaire du greffon : peuvent apparaître à l'occasion de transplantation ; transfusion ; grossesses.
. → Thrombose du greffon qui doit alors être retiré (transplantectomie).
. Dans les minutes suivant la greffe ou dans les 4-5 jours post opératoires.
. Conséquence = dysfonctionnement et perte du greffon.
. Ttts (souvent inefficaces) corticostéroïdes à fortes doses, échanges plasmatiques, immunoglobulines IV, rituximab → transplantectomie souvent nécessaire.

- Rejet aigu cellulaire :
. Lié à l'infiltration du greffon par des lymphocytes cytotoxiques, souvent par inobservance du traitement immunosuppresseur.
. → Dysfonctionnement du greffon : biopsie montre l'infiltrat lymphocytaire.
. Ttt = corticostéroïdes à fortes doses.
. Bon pronostic, lésions souvent réversibles.

- Rejet aigu humoral :
. Lié aux Ac anti-HLA, dirigés contre l'endothélium du greffon → biopsie : nécrose, dépôt de complément.
. Diagnostic : biopsie + présence d'Ac anti-HLA du donneur.
. Ttt : échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes ± rituximab.
. Mauvais pronostic, réversibilité incomplète, lésions chroniques.

- Rejet chronique en lien avec la dysfonction chronique d'allogreffe.
. Médiation cellulaire ou humorale (si Ac anti-HLA du donneur) → altération progressive du greffon.
NB : le retard de prise de fonction du greffon est un évènement relativement fréquent après une transplantation rénale et n'est pas forcément synonyme d'un échec ou d'un rejet : il est parfois nécessaire d'attendre plusieurs jours voire semaines avant la prise d'activité du greffon.</td></tr>
</table>

Chirurgicales	- Thrombose vasculaire (artérielle ++), sténose ou plicature. - Complications hémorragiques. - Non-fonction primaire du greffon. - Hématome ou lymphocèle compressif. - Fistule urinaire pouvant provoquer un urinome (lui-même pouvant être compressif ou s'infecter).
Infectieuses	- Germes opportunistes ou d'origine nosocomiale : . Bactéries : BK, germes intracellulaires, pneumocoques, etc. . Virales : ebv ++, CMV, HSV, etc. . Parasitaires : toxoplasmose, pneumocystose, etc.
Cutanées	**Tumorales :** - **Carcinomes cutanés** : les + fréquents, 90 % des tumeurs survenant chez les transplantés. . Carcinome épidermoïdes (RR x 65-250) ++ et basocellulaires. . Physiopath : immunosuppression thérapeutique, effet procarcinogène de certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, anticalcineurine), infections HPV. . Délai moyen : 7-8 ans post-transplantation. . Facteurs de risque spécifiques : âge lors de la greffe, type et durée d'immunosuppression, type d'organe greffé, type de peau, exposition solaire préalable, ATCD de carcinomes cutanés. . Ttt immunosuppresseur à adapter (après concertation avec les équipes de greffe) après un premier cancer cutané ; ex : remplacer l'anticalcineurine par un inhibiteur de mTor). . Spécificités : peut siéger sur les parties couvertes ; aspect souvent trompeur (kératosique) ; lésions souvent multiples (± associées à des verrues et des lésions précancéreuses/kératose actinique). - **Maladie de Kaposi** : . Lésions cutanées ou viscérales. . Prolifération de cellules fusiformes ou de vaisseaux dermiques, associée à une infection HHV8 → risque plus important dans le bassin méditerranéen, en Afrique. . Délai moyen : 1-2 ans post-transplantation. . Clinique : nodules angiomateux ou plaques infiltrées, bleutées, parfois kératosiques, parfois associées à un lymphœdème. . Pronostic vital pouvant être engagé par les lésions viscérales. - **Autres tumeurs :** . Mélanome **(RR x 1,3-4,5).** . Carcinome de Merkel. . Certains lymphomes. **Infectieuses :** - **Verrues (HPV) :** . Végétations vénériennes (muqueuses) ; verrues (peau) avec composante kératosique marquée. . Délai moyen : 5 ans post-transplantation. . Souvent lésions nombreuses. . Résistance aux traitements habituels. - **Herpès :** . Varicelle, zona → aciclovir IV. . Lésions plus sévères et plus étendues que chez le sujet immunocompétent. . Prophylaxie à discuter . - **Infections opportunistes** : . Nocardia, cryptocoque, aspergillus, mycobactérie atypiques etc. . Aspect peu spécifique : nodules, érysipèle, ulcérations, etc. . Diagnostic histologique : ED, culture microbiologique, mycologique, parasitologique.
Autres	- Toxicités des immunosuppresseurs (anticalcineurines ++ : HTA, diabète, insuffisance rénale). - Cancers (dont 90 % sont cutanés). - Pathologies cardiovasculaires. - Insuffisance rénale (HTA, néphrotoxicité de la ciclosporine). - Rechute de la maladie initiale.
Technique opératoire	En France, la technique habituelle de transplantation rénale consiste à placer le greffon en **fosse iliaque,** avec des anastomoses artérielle et veineuse terminolatérales sur les **vaisseaux iliaques externes**, et une implantation urétérale dans la vessie (anastomose urétérovésicale avec montage antireflux, volontiers protégée par sonde endo-urétrale type **double J**).

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	**Molécules**
Déplétion des lymphocytes T circulants	Ac anti-lymphocytaires	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (signal 1 et signal 2)	Inhibiteurs du signal 1 d'engagement du récepteur T	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2 (inhibition de la costimulation)	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (signal 3)	par inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur	Anticorps dirigés contre la chaine CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	par inhibition de la prolifération cellulaire	Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus)
	Par inhibition des bases puriques	Azathioprine Acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes